

ATU NOMINATIVE

PROTOCOLE D'UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE RECUEIL D'INFORMATIONS

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

<p>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Direction de l'Evaluation des médicaments et des produits biologiques Département de l'évaluation des médicaments à statut particulier et des essais cliniques Unité ATU 143/147 bd Anatole France 93285 Saint-Denis Cedex Fax : 01.55.87.36.12 Tel : 01.55.87.36.11 Mail : atu@afssaps.sante.fr</p>	<p>Coordonnées du laboratoire exploitant</p> <p>ROCHE 52 Boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex</p> <p>cellule ATU</p> <p>Fax : 01.49.35.81.00</p> <p>Contact laboratoire 24h/24 Tel : 0800 23 08 50</p>
--	--

Table des matières

1	INTRODUCTION	3
1.1	Le médicament	3
1.2	Autorisation temporaire d'utilisation.....	3
1.2.1	Généralités.....	3
1.2.2	Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)	3
2	ASPECTS REGLEMENTAIRES.....	4
2.1	Information des patients.....	4
2.2	Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé	4
2.3	Information des centres régionaux de pharmacovigilance et des centres antipoison	4
3	INFORMATION THERAPEUTIQUE.....	5
4	MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DES ATU	5
4.1	Rôle du médecin hospitalier prescripteur	5
4.1.1	Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative.....	5
4.1.2	Suivi médical des patients	6
4.1.3	Arrêt et/ou fin de traitement	7
4.2	Rôle du pharmacien d'établissement de santé.....	7
4.3	Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).....	8
4.4	Rôle du laboratoire Roche	8
5	PHARMACOVIGILANCE.....	9
5.1	Rôle des professionnels de santé.....	9
5.1.1	Qui déclare?.....	9
5.1.2	Que déclarer?	9
5.1.3	Comment déclarer?	10
5.1.4	A qui déclarer?.....	10
5.1.5	Quand déclarer ?	10
5.2	Rôle du laboratoire Roche	10
5.2.1	Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables dont le laboratoire Roche a connaissance	11
5.2.2	Transmission des rapports périodiques de synthèse	11
5.3	Rôle de l'Afssaps	11
5.4	Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national	11
	ANNEXES	12
	Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur.....	13
	Annexe B : Note d'information destinée au patient.....	22
	Note d'information destinée au patient.....	23
	Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative	
	ANNEXES D : Fiches de suivi médical	28
	Annexe D1 - Fiche de demande initiale de traitement	28
	Annexe D2 - Fiche de demande de poursuite de traitement	28
	Annexe D3 - Fiche de déclaration d'évènement indésirable.....	28
	Annexe D4 - Fiche de signalement de grossesse.....	28
	Annexe D5 - Fiche de recueil des données en cas d'arrêt et/ou de fin de traitement	28
	D1 - FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT	29
	D2- FICHE DE DEMANDE DE POURSUITE DE TRAITEMENT	33
	D3 - FICHE DE DECLARATION D'EFFETS INDESIRABLE	35
	D4 - FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE	38
	D5 - FICHE DE RECUEIL DES DONNEES EN CAS D'ARRET ET/OU EN FIN DE TRAITEMENT ...	40
	Annexe E : RCP TAMIFLU 75 mg gélules	43

1 INTRODUCTION

1.1 Le médicament

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ne dispose pas à ce jour d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ni en France, ni à l'étranger.

L'oseltamivir est le principe actif des spécialités TAMIFLU, gélules et poudre pour solution buvable qui disposent d'une AMM dans l'ensemble des pays européens depuis 2002.

Ces spécialités sont indiquées par voie orale dans le traitement et la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an, ainsi que dans le traitement et la prévention de la grippe chez les nourrissons de moins d'un an lors d'une pandémie grippale.

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV est destiné au traitement de certaines formes graves d'infection par le virus de la grippe.

La posologie doit être adaptée en fonction de l'âge, du poids et de la clairance de la créatinine du patient.

1.2 Autorisation temporaire d'utilisation

1.2.1 Généralités

L'ATU dite "nominative" permet, avant l'obtention de l'AMM, la mise à disposition précoce de certains médicaments lorsqu'ils répondent aux critères de l'article L.5121-12 b) du Code de la Santé Publique (CSP) c'est à dire lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Ils sont destinés à traiter des patients nommément désignés qui ne peuvent participer à une recherche biomédicale ;
- Ils sont destinés à traiter des maladies graves ou rares ;
- Il n'existe pas de traitement approprié disponible sur le marché ;
- L'efficacité et la sécurité du médicament sont présumées en l'état des connaissances scientifiques ;
- Le médicament est susceptible de présenter un bénéfice réel.

L'ATU nominative est autorisée, pour une durée limitée, par l'Afssaps, à la demande du médecin prescripteur et est subordonnée à la mise en place d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

L'ATU, contrairement à un essai clinique, n'a pas pour objectif d'apporter une réponse sur l'efficacité du médicament.

L'ATU peut être suspendue ou retirée si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

1.2.2 Le protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT)

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ne bénéficiant pas encore d'une AMM en France, son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite de la part de l'Afssaps, notamment en matière de pharmacovigilance. C'est pourquoi cette ATU nominative est accompagnée d'un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), établi par l'Afssaps en concertation avec le laboratoire Roche.

Ce PUT apporte l'information pertinente sur l'utilisation d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV, afin d'en assurer un meilleur usage.

Il décrit les éléments suivants :

- Les aspects réglementaires et les modalités d'information des patients sur le médicament et sur l'ATU (cf. Chapitre 2) ;
- Une note d'information thérapeutique dans le cadre des ATU nominatives (cf. Chapitre 3) ;
- Les modalités pratiques de prescription et de délivrance du médicament (cf. Chapitre 4) ;
- Les modalités de suivi des patients et de recueil des données (cf. Chapitre 4) et les dispositions en matière de pharmacovigilance (cf. Chapitre 5).

Un exemplaire de ce protocole est remis à chacun des médecins prescripteurs qui en fait la demande, aux pharmaciens d'établissements de santé dispensateurs du produit ainsi qu'aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRVP) et aux centres anti-poison (CAP).

Le laboratoire Roche a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, et au CPRV de LYON toutes les semaines un bilan de pharmacovigilance reprenant les données d'exposition et de pharmacovigilance nationale.

Le laboratoire Roche a l'obligation de transmettre à l'Afssaps, tous les mois, un rapport de synthèse sur cette ATU comportant l'ensemble des données recueillies notamment :

- La répartition géographique des demandes ;
- Les caractéristiques des patients traités ;
- Les modalités effectives d'utilisation du médicament ;
- Les informations relatives à l'efficacité antivirale, voire aux résistances ;
- Les données de pharmacovigilance, comprenant une synthèse de tous les effets indésirables ainsi que toute information utile sur la sécurité d'emploi du médicament recueillie en France et à l'étranger pendant cette période, y compris les données de la littérature.

Un résumé de ces rapports, validé par l'Afssaps, sera transmis par le laboratoire Roche aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information tous les trois mois.

2 ASPECTS REGLEMENTAIRES

2.1 Information des patients

Préalablement à la mise en route d'un traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV, chaque patient, ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée, doit être informé sur le médicament et sur les modalités de la procédure de mise à disposition. Une note d'information destinée au patient (Annexe B) lui sera remise par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire cette note d'information et devra la montrer à tout médecin consulté.

2.2 Information des médecins prescripteurs et des pharmaciens d'établissement de santé

Un exemplaire de ce PUT est remis par le laboratoire Roche aux médecins hospitaliers prescripteurs du médicament qui en font la demande et aux pharmaciens concernés, avant toute initiation de traitement. Le PUT est également disponible sur le site de l'Afssaps.

2.3 Information des centres régionaux de pharmacovigilance et des centres antipoison

Un exemplaire de ce PUT est remis par le laboratoire Roche à l'ensemble des CRPV et des CAP, avant toute initiation de traitement.

3 INFORMATION THERAPEUTIQUE

Les modalités pratiques d'utilisation d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV sont décrites dans :

- 1- la note d'information thérapeutique destinée au prescripteur (Annexe A),*
- 2- la dernière version de la brochure investigateur qui peut vous être adressée sur demande par téléphone (0800 23 08 50) auprès du laboratoire Roche.*
- 3- les fiches d'initiation et de suivi du traitement (Annexe D).*
- 4. les recommandations de l'Afssaps sur le traitement des formes graves de grippe A(H1N1)v.*

Pour information, le Résumé des Caractéristiques du Produit de TAMIFLU 75 mg, gélule est fourni en Annexe E.

4 MODALITES PRATIQUES DE PRESCRIPTION, DE DELIVRANCE DU MEDICAMENT ET DE SUIVI DES PATIENTS DANS LE CADRE DES ATU

Dans le cadre de l'ATU, OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV est réservé à l'usage hospitalier. En conséquence, seuls les prescripteurs et les pharmaciens exerçant dans un établissement de santé public ou privé peuvent respectivement le prescrire et le dispenser.

4.1 Rôle du médecin hospitalier prescripteur

4.1.1 Formalités pour l'obtention d'une ATU nominative

Tout médecin hospitalier souhaitant prescrire OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV, dans le cadre d'une ATU doit faire une demande préalable auprès du laboratoire Roche de ce PUT ; ce PUT est aussi disponible sur le site internet de l'Afssaps.

Le laboratoire Roche adresse en retour au prescripteur et au pharmacien de l'établissement le PUT.

Pour initier la demande d'ATU nominative, le médecin devra compléter :

- Le formulaire Cerfa n°10058-01 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C) ;
- La fiche de demande initiale de traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion (cf. Annexe D1) qui comprend notamment un engagement à fournir à l'Afssaps et au laboratoire Roche la fiche de fin de traitement dûment complétée.

Cette demande initiale est adressée, par fax, par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire
des Produits de Santé**
Direction de l'évaluation des médicaments et
des produits biologiques
Département de l'évaluation des médicaments à
statut particulier et des essais cliniques
Unité ATU
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11
mail : atu@afssaps.sante.fr

Après avoir pris connaissance de la demande, et après évaluation, l'Afssaps envoie au prescripteur et au pharmacien un avis favorable avec les initiales du patient ainsi que le numéro d'autorisation de l'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

4.1.2 Suivi médical des patients

4.1.2.1 Initiation du traitement

Après avoir obtenu l'avis favorable de l'Afssaps, le médecin hospitalier prescripteur planifie le début du traitement en fonction de la date à laquelle le médicament sera disponible auprès de la pharmacie hospitalière.

Avant l'initiation du traitement, le médecin hospitalier prescripteur :

- Vérifie l'absence d'une contre-indication au traitement,
- remet au patient ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée, la note d'information destinée au patient (cf. Annexe B),
- évalue la fonction rénale de son patient afin d'adapter la posologie,
- explique le traitement au patient (ou à son représentant légal ou la personne de confiance), ses effets indésirables et s'assure de la bonne compréhension de ces informations,
- établit une ordonnance d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV.

4.1.2.2 Renouvellement de l'ATU nominative

A échéance de l'ATU nominative, le médecin prescripteur peut éventuellement poursuivre le traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV pendant 5 jours supplémentaires, notamment si une amélioration partielle mais insuffisante est observée. Il devra alors, pour justifier sa demande, remplir et retourner à l'Afssaps :

- La fiche de demande de poursuite du traitement (cf. Annexe D2) ;
- Un formulaire Cerfa n°10058-01 de demande d'ATU nominative (cf. Annexe C).

Cette demande est adressée, par fax, par le pharmacien de l'établissement de santé à l'attention de :

**Agence Française de Sécurité Sanitaire
des Produits de Santé
Direction de l'évaluation des médicaments et
des produits biologiques
Département de l'évaluation des médicaments à
statut particulier et des essais cliniques
Unité ATU
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11
mail : atu@afssaps.sante.fr**

Après avoir pris connaissance de la demande, et comme pour la demande initiale, l'Afssaps adressera au prescripteur et au pharmacien un avis favorable (nouvelle autorisation) avec les initiales du patient ainsi qu'un nouveau numéro d'ATU nominative ou, le cas échéant, un avis défavorable dûment motivé.

Le cas échéant, le médecin remplira la fiche de déclaration d'effet indésirable ou la fiche de déclaration de grossesse (cf. Annexes D3 et D4).

4.1.3 Arrêt et/ou fin de traitement

En cas d'arrêt de traitement ou à la fin du traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV, la fiche de recueil des données (cf. Annexe D5) devra être retournée à l'Afssaps et au laboratoire Roche.

Cette fiche permet notamment de recueillir les informations suivantes :

- l'état clinique du patient ;
- le diagnostic de l'infection grippale ;
- le traitement administré (dose, fréquence) ;
- l'évolution clinique et virologique du patient ainsi que le recueil des effets indésirables du traitement instauré.

Si l'arrêt du traitement est lié à la survenue d'un effet indésirable ou à une grossesse, la fiche correspondante doit être également remplie (cf. Annexes D3 et D4). Ces fiches sont adressées sans délai à :

ROCHE Service de Pharmacovigilance 52 Boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex Tél : 01.46.40.53.08 Fax : 01.46.40. 42.50 Mail : neuilly.pharmacovigilance@roche.com

4.2 Rôle du pharmacien d'établissement de santé

Lorsqu'un médecin hospitalier réalise une demande de PUT d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV, le pharmacien de son établissement en reçoit systématiquement un exemplaire. Les fiches de déclaration d'effets indésirables doivent lui permettre de déclarer au laboratoire Roche tout effet indésirable qui lui serait rapporté.

Pour chaque patient, le pharmacien doit s'assurer qu'il dispose d'une ATU nominative de l'Afssaps valide avant toute dispensation d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV.

Les commandes et la gestion du stock constituant le traitement sont sous la responsabilité du pharmacien d'établissement de santé.
--

Le médicament est exclusivement réservé au patient ayant motivé la demande d'ATU.

Le pharmacien d'établissement de santé doit adresser la commande d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV, au laboratoire Roche accompagnée d'une copie de l'ATU et d'une copie de la fiche de demande initiale de traitement (cf. Annexe D1).

Pour tout renouvellement d'une ATU nominative, le pharmacien hospitalier devra joindre à sa commande, la copie de l'ATU et une copie de la fiche de demande de poursuite du traitement dûment complétée (cf. Annexe D2).

L'expédition d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV par le laboratoire Roche sera conditionnée à la réception de ces documents.

Toutes les commandes devront être adressées à :

ROCHE
52 Boulevard du Parc
92521 Neuilly-sur-Seine Cedex
Cellule ATU

Fax : 01.49.35.81.00
Contact laboratoire 24h/24
Tel : 0800 23 08 50

Avant de transmettre toute commande par fax, il est impératif de contacter le laboratoire Roche par téléphone au numéro indiqué ci-dessus.

4.3 Rôle de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps)

L'Afssaps a mis en place avec le laboratoire Roche ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations.

Le rôle de l'Afssaps réside en l'évaluation, puis l'octroi ou le refus des ATU nominatives d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV. Cela s'applique pour les demandes initiales mais aussi pour les demandes de renouvellement.

L'Afssaps évaluera tous les mois le rapport de synthèse de l'ATU réalisé par le laboratoire Roche. Après validation par l'Afssaps, un résumé de ces rapports sera transmis tous les 3 mois par le laboratoire Roche aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

4.4 Rôle du laboratoire Roche

Le laboratoire Roche fournit un exemplaire de ce protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations aux médecins et pharmaciens hospitaliers qui en font la demande.

Le laboratoire Roche honore 24 heures/24 les commandes de médicaments émanant des pharmaciens dans les conditions suivantes :

1. Pour une première commande pour tout nouveau patient, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - Le bon de commande,
 - La copie de l'ATU octroyée,
 - La copie de la fiche de demande initiale de traitement dûment complétée (cf. Annexe D1).

2. La première livraison correspondra à 5 jours de traitement, maximum. Pour les éventuelles commandes supplémentaires, dans le cas où l'ATU est octroyée pour une durée supérieure, la commande sera honorée sur la base des documents suivants :
 - Le bon de commande,
 - La copie de l'ATU initiale octroyée,
 - La fiche de demande de poursuite du traitement dûment complétée (cf. Annexe D2).

3. Pour une ATU renouvelée par l'Afssaps, la commande est honorée sur la base de la réception des documents suivants :
 - Le bon de commande,
 - La copie de l'ATU nouvellement octroyée,
 - La copie de la fiche de demande de poursuite du traitement dûment complétée (cf. Annexe D2).

Le laboratoire Roche :

- collecte toutes les informations recueillies dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations, notamment les informations de pharmacovigilance et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance.
- partage les informations de pharmacovigilance concernant OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV avec le CRPV de LYON.
- analyse toutes les informations recueillies et transmet un bilan de pharmacovigilance toutes les semaines, ainsi qu'un rapport de synthèse, tous les mois, à l'Afssaps ainsi qu'au CRPV de LYON.
- diffuse, tous les 3 mois, le résumé de ces rapports, validé par l'Afssaps, aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.
- honore les commandes au vu des documents adressés.

5 PHARMACOVIGILANCE

5.1 Rôle des professionnels de santé

5.1.1 Qui déclare?

Tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV doit en faire la déclaration immédiate. Tout professionnel de santé ayant fait la même constatation peut également notifier.

5.1.2 Que déclarer?

- ✓ Tous les effets indésirables,
- ✓ Tout arrêt de traitement,
- ✓ Tout décès (quelle que soit la cause),
- ✓ Toute exposition au cours de la grossesse,
- ✓ Tout mésusage.

Il est vivement recommandé de déclarer tout autre effet ou situation ayant une conséquence néfaste, potentielle ou avérée pour la santé et tout effet que le professionnel de santé juge pertinent de déclarer (cf. bonnes pratiques de pharmacovigilance publié au JO du 26 mai 2005).

Aux termes de l'article R.5121-153 du CSP, les différentes définitions sont les suivantes :

EFFET INDÉSIRABLE

Réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

EFFET INDÉSIRABLE GRAVE

Effet indésirable létal ou susceptible de mettre la vie en danger ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation ou se traduisant par une anomalie ou une malformation congénitale.

EFFET INDÉSIRABLE INATTENDU

Effet dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux définitions contenues dans la note d'information thérapeutique.

MESUSAGE :

Une utilisation non conforme aux recommandations de la note d'information thérapeutique..

ABUS :

Un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives

5.1.3 Comment déclarer?

La déclaration se fait à l'aide du formulaire de déclaration d'effets indésirables fourni en Annexe D3 en précisant toujours le numéro de l'ATU.

En cas d'arrêt de traitement, remplir la « **Fiche d'arrêt de traitement** ».

En cas de grossesse, remplir également la fiche de signalement de grossesse.

5.1.4 A qui déclarer?

Déclarer au service pharmacovigilance du laboratoire Roche :

<p style="text-align: center;">ROCHE Service de Pharmacovigilance 52 Boulevard du Parc 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex Tél : 01.46.40. 53.08 Fax : 01.46.40. 42.50 Mail : neuilly.pharmacovigilance@roche.com</p>

5.1.5 Quand déclarer ?

Immédiatement pour tous les effets indésirables quelle que soit leur gravité et pour les grossesses exposées.

5.2 Rôle du laboratoire Roche

Le laboratoire Roche collecte les informations de pharmacovigilance recueillies par les professionnels de santé et respecte les obligations réglementaires de pharmacovigilance :

5.2.1 Transmission immédiate à l'Afssaps des effets indésirables dont le laboratoire Roche a connaissance

Le laboratoire Roche a l'obligation de transmettre :

- ✓ immédiatement (au plus tard dans les 15 jours calendaires après sa date de réception), tous les effets indésirables dont il a eu connaissance (à l'Afssaps et copie au CRPV de LYON).
- ✓ à l'Afssaps et au CRPV de LYON, toute les semaines, un bilan de pharmacovigilance reprenant les données d'exposition et de pharmacovigilance nationale.
- ✓ tous les mois, un rapport de synthèse de toutes les informations relatives à l'ensemble des effets indésirables et à l'évaluation du rapport bénéfice/risque d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV à l'AFSSAPS et au CRPV de LYON ;
- ✓ tous les trois mois, un résumé de ces rapports validé par l'AFSSAPS aux prescripteurs et aux pharmaciens d'établissement de santé ayant dispensé OSELTAMIVIR 100 mg poudre pour solution pour perfusion IV ainsi qu'aux CRPV et CAP pour information.

En cas d'effet indésirable grave (quel que soit le pays de survenue et son cadre d'utilisation) ou de fait nouveau susceptible d'avoir un impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament et nécessitant d'adresser rapidement une information aux utilisateurs de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV dans le cadre des ATU (médecins, pharmaciens, patients), il est impératif de contacter et de transmettre tout document utile à l'Afssaps (unité ATU, unité de pharmacovigilance et unité essais cliniques, le cas échéant).

5.2.2 Transmission des rapports périodiques de synthèse

Le laboratoire Roche établit selon une périodicité mensuelle un rapport de synthèse comprenant la description des modalités d'utilisation d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV et une partie relative à la pharmacovigilance. Après validation par l'Afssaps, le laboratoire Roche transmet tous les 3 mois un résumé de ces rapports aux médecins, aux pharmaciens concernés ainsi qu'à l'ensemble des CRPV et CAP.

5.3 Rôle de l'Afssaps

L'Afssaps prend connaissance des informations qui lui sont transmises par le laboratoire Roche ainsi que par le CRPV de LYON le cas échéant et prend toute mesure utile de manière à assurer la sécurité des patients et le bon usage de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV. L'Afssaps informe le laboratoire Roche de tout effet indésirable qui lui aurait été notifié ou déclaré directement.

Par ailleurs, l'Afssaps valide le résumé des rapports périodiques de synthèse établis par le laboratoire Roche avant sa diffusion par ce dernier.

5.4 Rôle du CRPV désigné responsable du suivi national

Le CRPV de LYON a été désigné responsable du suivi national des effets indésirables rapportés avec OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV.

Il est destinataire (via le laboratoire Roche) des effets indésirables transmis à l'Afssaps, des rapports périodiques de synthèse et exerce un rôle d'expert pour l'analyse de ces documents.

ANNEXES

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-01

Annexe D : Fiches de suivi médical :

- D1 - Fiche de demande initiale de traitement
- D2 - Fiche de demande de poursuite de traitement
- D3 - Fiche de déclaration d'effet indésirable
- D4 - Fiche de signalement de grossesse
- D5 - Fiche de recueil des données en cas d'arrêt et/ou de fin de traitement

Annexe E : RCP TAMIFLU 75 mg gélules

Annexe A : Note d'information thérapeutique destinée au prescripteur

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

NOTE D'INFORMATION THERAPEUTIQUE DESTINEE AU PRESCRIPTEUR

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV est destiné au traitement de certaines formes graves d'infection par le virus de la grippe.

L'OSELTAMIVIR est un inhibiteur de la neuraminidase.

1. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

1.1 Mode et voie d'administration

Voie intraveineuse

Poudre pour solution pour perfusion IV

Ne pas administrer en IV directe ou en bolus.

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV doit être reconstitué avec de l'eau pour préparations injectables puis dilué avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, avant administration au patient par perfusion IV.

La perfusion d'Oseltamivir doit être administrée en perfusion lente à vitesse et durée contrôlées sur une période de 2 heures.

Les perfusions doivent être administrées à environ 12 heures d'intervalle.

Il ne doit pas être administré en perfusion passive goutte à goutte.

Concernant les modalités de préparation, d'administration et de surveillance, se reporter à la section 7 « Modalités de préparation, d'administration et de surveillance d'Oseltamivir 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV »

Pour les patients hémodialysés, se reporter à la section 8 « Recommandations spécifiques pour les patients hémodialysés »,

1.2 Durée de traitement, posologie et schéma d'administration

a) Durée de traitement

La durée de traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion est de 5 jours.

Le médecin peut envisager un prolongement du traitement initial pendant 5 jours supplémentaires si une excrétion virale est encore détectée ou si des symptômes cliniques le justifient.

b) Posologie et schéma d'administration

- **Recommandations posologiques en fonction de l'âge :**

Adolescents et adultes ≥ 13 ans

100 mg deux fois par jour par perfusion intraveineuse.

Enfants de 1 à 12 ans

L'OSELTAMIVIR doit être administré par perfusion intraveineuse.

Poids ≤ 23 kg : 3 mg/kg deux fois par jour

Poids entre 23 et 40 kg : 2,5 mg/kg deux fois par jour

Poids > 40 kg : comme chez l'adulte - 100 mg deux fois par jour

Nourrissons de la naissance à l'âge d'un an

Aucune recommandation posologique n'est possible à ce jour.

Cependant, à titre d'information, les posologies étudiées dans le cadre d'un essai clinique (NV25138) en cours aux USA et au Canada sont :

- 0 à 1 mois : 2 mg/kg deux fois par jour
- > 1 mois à 3 mois : 2,5 mg/kg deux fois par jour
- > 3 mois à 12 mois : 3 mg/kg deux fois par jour

Prématurés : l'OSELTAMIVIR IV ne doit pas être utilisée chez les prématurés.

• Insuffisants rénaux :

Le carboxylate d'oseltamivir, métabolite actif de l'oseltamivir, est éliminé par voie rénale. En conséquence, la posologie doit être adaptée chez les patients présentant une insuffisance rénale :

- Pour une clairance de la créatinine (CLCr) supérieure à 30 ml/min, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLCr entre 10 et 30 ml/min), la dose et la fréquence d'administration doivent être diminuées à 40 mg IV, une fois par jour.
- Pour une CLCr inférieure à 10 ml/min et lorsque le patient est hémodialysé, se reporter à la section 8 pour les recommandations posologiques.

La CLCr sera estimée au moyen de l'équation de Schwartz chez les adolescents et de la méthode de Cockcroft-Gault chez les adultes.

- **Patients hémodialysés** : se reporter à la section 8 « Recommandations spécifiques pour les patients hémodialysés ».

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au phosphate d'oseltamivir ou à l'un des excipients.

3 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Insuffisants hépatiques :

Pour être efficace, l'oseltamivir doit être métabolisé au niveau hépatique en carboxylate d'oseltamivir (métabolite actif). En conséquence, il ne doit pas être administré aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Surveillance des patients :

Une surveillance des paramètres vitaux associant la mesure de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de l'oxymétrie de pouls, en fonction de l'âge du patient, est obligatoire. Tout changement inexplicable de l'un de ces paramètres impose l'interruption immédiate de la perfusion (cf chap 7.3).

Devant tout signe d'extravasation ou de thrombophlébite, la perfusion doit être immédiatement arrêtée et reprise à un autre site (cf chap 7).

Les médicaments (comme le probénécide) qui inhibent la sécrétion rénale tubulaire anionique entraînent une exposition au métabolite actif d'oseltamivir environ deux fois plus élevée.

Mises en garde et précautions d'emploi déjà établies pour l'oseltamivir par voie orale (Tamiflu)

Des événements indésirables neuropsychiatriques à type de convulsion et de délire ont été rapportés lors de l'administration de Tamiflu chez des patients atteints de grippe, principalement des enfants et des adolescents. Dans de rares cas, ces événements ont conduit à une blessure accidentelle. La contribution de Tamiflu à ces événements est inconnue. Ces effets ont également été rapportés chez des patients grippés non traités par Tamiflu.

Les patients, notamment les enfants et les adolescents, doivent être étroitement surveillés au regard du risque de survenue de troubles du comportement.

4. RESUME DES DONNEES RELATIVES A L'OSELTAMIVIR IV

Les données et recommandations présentées dans cette note d'information sont basées sur les données précliniques et le profil de sécurité d'emploi observé dans les études cliniques réalisées à ce jour avec oseltamivir IV.

La forme active de l'oseltamivir est l'un de ses métabolites : le carboxylate d'oseltamivir, lequel n'est pas absorbable par la voie digestive.

4.1 Données précliniques :

Après administration intraveineuse chez l'animal, aucune toxicité n'a été observée à des expositions systémiques d'oseltamivir respectivement 126 fois et 11 fois supérieures à la C_{max} et à l'AUC observées après administration de 100 mg d'oseltamivir IV chez l'homme.

4.2 Données cliniques :

Oseltamivir IV a fait l'objet de 4 études pharmacocinétiques portant sur l'administration de la pro-drogue ou son métabolite actif, 78 patients ont été inclus et ont reçu des doses uniques allant de 15 à 400 mg avec des durées de perfusion de 1 ou 2 heures.

Les résultats de ces études indiquent que l'administration par voie veineuse de 100 mg de la pro-drogue (oseltamivir phosphate) sur 2 heures, permet d'obtenir une cinétique du métabolite actif comparable à celle obtenue après administration d'une dose de 75 mg par voie orale.

Paramètres pharmacocinétiques
Moyenne géométrique (coefficient de variation %)

	75 mg per os N = 24	100 mg IV N = 24
phosphate d'oseltamivir		
C _{max} (ng/ml)	84,1	263 (23,6)
AUC(ng.h/ml)	140	540 (27,1)
t _{1/2} (h)	1,7	1,54 (33,3)
carboxylate d'oseltamivir		
C _{max} (ng/ml)	215 (22,8)	240 (20,4)
AUC(ng.h/ml)	3 060 (19,4)	3 840 (17,0)
T _{max} (h)	5	4
t _{1/2} (h)	7,73 (29,4)	8,81 (22,1)

*Administration à la pompe à perfusion de 100 mg d'oseltamivir phosphate pendant 2 h vs oseltamivir phosphate, 75 mg per os

- **Tolérance**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées et des troubles gastro-intestinaux.

Deux cas d'hypotension (carboxylate d'oseltamivir, 150 mg en IV) ont été rapportés.

Un cas d'extrasystole ventriculaire (ESV) a été rapporté chez un sujet âgé de 18 ans avec des antécédents familiaux d'ESV, ayant reçu de l'oseltamivir phosphate 200 mg en IV.

Des douleurs au site d'injection ont été rapportées à la dose de 400 mg.

Pour plus d'information sur l'utilisation de l'oseltamivir chez l'animal et chez l'homme, vous pouvez vous reporter à la brochure investigateur.

- **Insuffisance rénale**

Oseltamivir est principalement éliminé par conversion (>90%) en carboxylate d'oseltamivir qui est éliminé entièrement par excrétion rénale.

- **Interactions médicamenteuses**

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la forme IV de phosphate d'oseltamivir. Il est cependant à noter que l'exposition plasmatique (AUC, Cmax) en oseltamivir phosphate après administration IV est supérieure à celle obtenue avec la forme orale.

Pour la forme orale, les propriétés pharmacocinétiques d'oseltamivir, telle que la faible liaison aux protéines et un métabolisme indépendant du cytochrome P450 et du système des glucuronidases suggèrent que des interactions médicamenteuses cliniquement significatives par ces mécanismes sont improbables.

La prise concomitante de probénécide, puissant inhibiteur de la sécrétion rénale tubulaire anionique, entraîne une exposition au métabolite actif d'oseltamivir environ deux fois plus élevée.

Il n'y a pas d'interaction cinétique entre l'oseltamivir et l'amoxicilline, qui est éliminé par la même voie d'élimination, suggérant que le risque d'interaction par ce mécanisme est faible.

Des interactions médicamenteuses cliniquement importantes impliquant une compétition au niveau de la sécrétion rénale tubulaire sont improbables, du fait de la marge de sécurité connue de la plupart de ces substances, des caractéristiques d'élimination du métabolite actif d'oseltamivir (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire anionique) et de la capacité d'excrétion de ces voies. Toutefois, une attention particulière est nécessaire quand l'oseltamivir est prescrit simultanément avec des produits ayant la même voie d'élimination mais ayant une faible marge thérapeutique (par ex. chlorpropamide, méthotrexate, phénylbutazone).

Aucune interaction pharmacocinétique entre l'oseltamivir ou son métabolite principal n'ont été observées lorsque l'oseltamivir est administré avec du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique, de la cimétidine ou des antiacides (magnésium, hydroxydes d'aluminium et carbonates de calcium).

- **Grossesse**

Aucune donnée n'est disponible chez la femme enceinte après administration de phosphate d'oseltamivir par voie intraveineuse. Bien qu'aucune étude clinique contrôlée n'ait été conduite sur l'utilisation de phosphate d'oseltamivir par voie orale chez la femme enceinte, des données limitées issues des cas rapportés depuis la commercialisation et de la surveillance observationnelle rétrospective sont disponibles. Ces données, conjointement avec les études chez l'animal, n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation et/ou le développement embryonnaire ou fœtal et/ou le développement post-natal.

L'oseltamivir IV ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru par le fœtus.

- **Allaitement**

Des données limitées ont montré que l'oseltamivir et le métabolite actif étaient détectés dans le lait humain après administration orale.

En conséquence, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

5. DONNEES PHARMACEUTIQUES

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV se présente sous forme d'une poudre lyophilisée blanche à jaunâtre présentée dans un flacon de verre incolore d'un volume de 3 ml muni d'un bouchon de caoutchouc et serti d'une capsule d'aluminium.

Chaque flacon contient 157,6 mg de phosphate d'oseltamivir (équivalent à 120 mg d'oseltamivir) avec un excédent de 20 % afin de tenir compte du volume non prélevable de la solution reconstituée.

Un ml de solution reconstituée contient 131,4 mg de phosphate d'oseltamivir (équivalent à 100 mg d'oseltamivir).

Excipients : acide chlorhydrique.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C .

La solution reconstituée et la solution pour perfusion (après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %) sont physiquement et chimiquement stables pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée et la solution pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Le produit ne doit pas être conservé après reconstitution et dilution, sauf si ces opérations ont été effectuées sous conditions d'asepsie contrôlées et validées. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6. AUTRES INFORMATIONS

Pour plus d'informations relatives à la sécurité d'emploi de l'OSELTAMIVIR, vous pouvez vous reporter au Résumé des Caractéristiques du Produit de TAMIFLU® (oseltamivir) 75 mg, gélules, joint en annexe E.

7. MODALITES DE PREPARATION, D'ADMINISTRATION ET DE SURVEILLANCE de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

La préparation et l'administration d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV doit être réalisée par un professionnel de santé qualifié.

La posologie appropriée est déterminée par le médecin en fonction du poids du patient, de son âge ainsi que de l'état de sa fonction rénale et hépatique.

L'OSELTAMIVIR doit être administré par perfusion lente à volume et durée contrôlés sur une période de 2 heures. Les perfusions doivent être administrées à environ 12 heures d'intervalle. UNE PERFUSION PASSIVE GOUTTE A GOUTTE N'EST PAS AUTORISÉE.

L'OSELTAMIVIR ne doit JAMAIS être administré par injection intraveineuse directe ou en bolus.

L'OSELTAMIVIR résiduel dans la voie IV doit être éliminé graduellement par rinçage sur plusieurs minutes (en fonction de l'espace mort, de la voie et de la concentration d'oseltamivir).

La solution pour perfusion d'OSELTAMIVIR ne doit JAMAIS être administrée à une concentration supérieure à 4 mg/ml.

La compatibilité d'OSELTAMIVIR avec des médicaments et d'autres solutions intraveineuses n'a pas été établie. L'OSELTAMIVIR est incompatible avec les sucres réducteurs (comme le glucose). En théorie, l'OSELTAMIVIR est également incompatible avec les solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation de phosphate de calcium.

La surveillance des paramètres vitaux et du site de perfusion (risque de thrombophlébite et d'extravasation) est indispensable lors de l'administration par voie intraveineuse (voir paragraphe 7.3)

7.1 Préparation

Lors de la préparation de la solution pour perfusion IV, des précautions doivent être prises pour éviter le contact direct de l'OSELTAMIVIR avec la peau ou les yeux.

Il est nécessaire d'utiliser des techniques aseptiques pour la préparation de la dose.

L'OSELTAMIVIR est fourni en flacon d'un volume 3 ml.

- 1- Reconstituer le contenu du flacon en injectant 1,1 ml d'eau pour préparations injectables afin d'obtenir une solution reconstituée de 1,2 ml.

Un ml de solution reconstituée contient 131,4 mg de phosphate d'oseltamivir (équivalent à 100 mg d'oseltamivir).

- 2- Prélever 1,0 ml de solution reconstituée et diluer ensuite dans 50 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Il restera donc du produit dans le flacon reconstitué. La concentration finale de la solution pour perfusion est de 2 mg/ml d'oseltamivir.

En raison des risques d'incompatibilités avec la solution d'oseltamivir, la voie IV doit être rincée à vitesse lente avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % avant et après la perfusion par le médicament.

La concentration finale de l'OSELTAMIVIR ne doit jamais dépasser 4 mg/ml. Cette concentration peut être obtenue en diluant 1,0 ml de solution reconstituée avec 25 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 %. A cette dilution, le médicament est isotonique (osmolalité similaire à celle d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %).

La solution reconstituée et la solution pour perfusion (après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %) sont physiquement et chimiquement stables pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

Sur le plan microbiologique, la solution reconstituée et la solution pour perfusion doivent être utilisées immédiatement. Le produit ne doit pas être conservé après reconstitution et dilution, sauf si ces opérations ont été effectuées sous conditions d'asepsie contrôlées et validées. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et les durées de conservation jusqu'à l'emploi sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

7.2 Administration de l'OSELTAMIVIR par voie intraveineuse

L'OSELTAMIVIR DOIT être administré par perfusion lente à volume et durée contrôlés sur une période de 2 heures. Les perfusions doivent être administrées à environ 12 heures d'intervalle.

UNE PERFUSION PASSIVE GOUTTE A GOUTTE N'EST PAS AUTORISÉE.

7.2.1 Abord vasculaire

Utiliser une voie centrale veineuse à plusieurs voies (multi-lumières) ou un cathéter central. Une perfusion par voie périphérique peut être également utilisée dans ce cas, le site de la perfusion est visible pour inspection.

En cas d'administration en perfusion par voie périphérique, celle-ci doit être immédiatement arrêtée en cas de signe d'extravasation ou de thrombophlébite et reprise à un autre site.

7.2.2 Pompe à perfusion

La vitesse de perfusion doit être réglée de façon à administrer chaque dose sur deux heures. Un pousse-seringue à piston est recommandé pour la perfusion de faibles volumes. L'espace mort dans la tubulure intraveineuse entre le pousse-seringue et le patient doit être restreint. Après la fin de la perfusion, cet espace mort doit être rincé pendant plusieurs minutes. Il est recommandé d'utiliser une pompe à perfusion programmable afin d'administrer avec précision la perfusion à la vitesse souhaitée.

7.2.3 Administration conjointe de médicaments

La compatibilité de l'OSELTAMIVIR IV a été uniquement démontrée avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. L'OSELTAMIVIR peut donc être conjointement administré avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

La compatibilité d'autres solutions salines pour perfusion (par exemple solution de Ringer lactate) n'a pas été étudiée.

L'OSELTAMIVIR est incompatible avec les sucres réducteurs (par exemple glucose ou fructose). En tant qu'amine primaire, l'OSELTAMIVIR réagit avec les sucres réducteurs avec formation de produits de dégradation *in situ*. La solution reconstituée ne doit pas être conjointement administrée avec une solution pour perfusion contenant des sucres réducteurs ni ajoutée à une solution de ce type.

En théorie, l'OSELTAMIVIR est également incompatible avec les solutions contenant du calcium, en raison du risque de précipitation du phosphate de calcium.

La compatibilité de l'OSELTAMIVIR avec un autre médicament administré par voie intraveineuse n'a pas été étudiée. En conséquence, aucun autre médicament intraveineux ne doit être conjointement administré avec l'OSELTAMIVIR IV.

7.3 Surveillance des paramètres vitaux et du site de perfusion durant la perfusion d'OSELTAMIVIR

La surveillance des paramètres vitaux et du site de perfusion est obligatoire durant la perfusion d'OSELTAMIVIR :

- **Surveillance des paramètres vitaux :**

- Avant le début de la perfusion : pression artérielle et fréquence cardiaque chez tous les patients.
- Pendant la perfusion et dans l'heure suivant celle-ci :

Adultes et adolescents (âgés de 13 ans et plus)

La fréquence cardiaque doit être surveillée par télémétrie continue. La pression artérielle doit être également mesurée 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après le début de la perfusion et 60 minutes après sa fin (soit environ 180 minutes après son début). Le médecin peut également utiliser une oxymétrie de pouls.

Enfants (1 à 12 ans)

La fréquence cardiaque doit être surveillée par télémétrie continue. Chez les enfants les plus âgés, la pression artérielle doit être également mesurée 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après le début de la perfusion et 60 minutes après sa fin (soit environ 180 minutes après son début). Chez les jeunes enfants, le médecin peut également décider de surveiller la pression artérielle. Il peut également utiliser une oxymétrie de pouls.

Tout changement inexpliqué de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle ou de l'oxymétrie de pouls impose l'interruption de la perfusion.

- **Surveillance du site de perfusion :**

Le pH de la solution reconstituée est voisin de 4. Après dilution à 2 mg/ml avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, le pH mesuré est de 4,6. A cette concentration, le médicament est isotonique.

Une telle valeur de pH peut entraîner une irritation des veines . Une phlébite, une thrombophlébite ou une infiltration des tissus peut entraîner une perte de la veine pour le traitement et éventuellement des lésions tissulaires. Quand un cathéter est positionné dans une veine centrale, le débit sanguin est rapide et permet d'obtenir une dilution rapide des substances injectées.

Si le patient reçoit l'OSELTAMIVIR IV au moyen d'une perfusion périphérique, le site de perfusion doit être périodiquement examiné. Un autre site de perfusion doit être choisi en cas de réaction (thrombophlébite, extravasation) au site initial d'insertion.

8. RECOMMANDATIONS SPECIFIQUES POUR LES PATIENTS HEMODIALYSES

Des recommandations posologiques sont disponibles pour les patients sous hémodialyse chronique (HDC) et dialyse péritonéale continue (DPAC) en raison d'une insuffisance rénale au stade terminal (IRST). Cependant, ces recommandations ne sont pas solidement établies dans la mesure où elles s'appuient sur des données limitées.

Adultes et adolescents ≥ 13 ans

Les recommandations reposent sur des données limitées provenant de deux études pharmacocinétiques après administration d'OSELTAMIVIR par voie orale chez des patients en IRST traités par HDC ou DPAC. Elles sont basées sur une période de traitement de cinq jours. Si nécessaire, le médicament peut être administré afin de couvrir une période de traitement de dix jours, mais le patient ne doit pas être traité sur une période supérieure à dix jours. Chez ces patients, le médicament continue à s'accumuler lors de chaque administration.

- HDC : 25 mg d'OSELTAMIVIR sur deux heures après chaque séance d'HDC (en supposant que les séances ont une durée d'environ quatre à cinq heures et sont réalisées toutes les 48 à 72 heures). L'OSELTAMIVIR peut donc être administré tous les deux ou trois jours en fonction de la fréquence des séances d'HDC pour la période totale de cinq jours de traitement (administration de deux ou trois doses au total).
- DPAC : une dose intraveineuse unique de 40 mg d'OSELTAMIVIR semble suffisante pour permettre d'obtenir une exposition thérapeutique au carboxylate d'OSELTAMIVIR pour la période totale de cinq jours de traitement.
- Hémodilution véroveineuse continue (HVVC) : aucune donnée n'est actuellement disponible chez des patients traités par HVVC. Le coefficient de dialyse du carboxylate d'OSELTAMIVIR est voisin de 1. Sur la base d'une étude *in vitro*, l'adsorption absolue du carboxylate d'OSELTAMIVIR dans le circuit extracorporel est faible et peut être négligée. Le taux d'ultrafiltration peut être utilisé afin de déterminer la CLCr et la dose appropriée.

Enfants de moins de 13 ans

Aucune recommandation posologique n'est disponible pour cette tranche d'âge.

Annexe B : Note d'information destinée au patient

Note d'information destinée au patient

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

A remettre au patient avant toute prescription

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera donnée à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (ATU)

Votre médecin vous a proposé un traitement par **OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV**. Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter le traitement qui vous est proposé en toute connaissance de cause. Il est **indispensable que vous ou une personne de confiance lisiez attentivement la notice** dont le texte est reproduit ci-après.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV est disponible dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative. Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), son utilisation est soumise à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.

Votre médecin pourra éventuellement être amené à interrompre ce traitement à tout moment, pour des raisons d'inefficacité ou d'intolérance.

Confidentialité

Votre médecin devra remplir des documents qui permettront de recueillir des informations notamment sur la sécurité d'emploi de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV lors de votre traitement. Toutes ces informations confidentielles seront transmises au laboratoire Roche et pourront faire l'objet d'un traitement informatisé. Sur tout courrier vous concernant, vous ne serez identifié que par les trois premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom ainsi que votre date de naissance. Les informations seront régulièrement transmises à l'Afssaps qui assure une surveillance nationale de l'utilisation de OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV avec l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lyon.

En application de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée dite loi « Informatique et Libertés », vous pouvez à tout moment avoir accès, par l'intermédiaire de votre médecin, aux informations informatisées vous concernant et vous pourrez user de votre droit de rectification auprès de lui.

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

- **Ce médicament n'ayant pas encore d'Autorisation de Mise sur le marché (AMM), son utilisation est soumise à Autorisation Temporaire d'Utilisation et à une procédure de surveillance étroite par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), concernant notamment les effets gênants qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament : elle contient des informations importantes sur votre traitement.**
- **Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin.**
- **Ce médicament vous a été personnellement prescrit.**
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**

1. QU'EST-CE QUE OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion intraveineuse (IV) ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

L'oseltamivir appartient au groupe des médicaments appelés "inhibiteurs de la neuraminidase". L'oseltamivir est déjà commercialisé en France sous le nom de Tamiflu® pour une utilisation par voie orale dans le traitement et la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir d'un an et chez les nourrissons âgés de moins de 12 mois lors d'une pandémie grippale.

L'**OSELTAMIVIR par voie injectable** est destiné au traitement de la grippe sévère, notamment la grippe A(H1N1)v.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ?

Ne prenez jamais OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

- si vous êtes allergique à l'oseltamivir ou à l'un des autres composants du médicament.

Faites attention avec OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

Avant de prendre ce médicament, assurez-vous que votre médecin sait :

- si vous êtes allergique à d'autres médicaments
- si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques.

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse

Vous devez signaler à votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, ainsi votre médecin pourra décider s'il peut vous prescrire ce médicament.

Allaitement

Les effets sur l'enfant allaité ne sont pas connus. Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement.

3. COMMENT UTILISER OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ?

Posologie

La posologie sera déterminée par votre médecin.

Durée du traitement :

La durée du traitement est de 5 jours. Votre médecin pourra également décider de prolonger pendant 5 jours supplémentaires votre traitement, s'il le juge nécessaire.

Mode d'administration

L'**OSELTAMIVIR** sera administré lentement deux fois par jour pendant environ 2 heures dans une veine, par l'intermédiaire d'un cathéter.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Les effets indésirables liés à OSELTAMIVIR en intraveineux ne sont pas encore connus. Comme tous les médicaments, il peut provoquer des effets indésirables dont certains peuvent être graves. Il est donc indispensable que vous informiez votre médecin de tout effet indésirable.

- Effets indésirables observés très fréquemment avec l'oseltamivir par voie orale

Les effets indésirables les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, des diarrhées, des douleurs abdominales et des maux de tête. Ces effets indésirables surviennent le plus fréquemment à l'occasion de la première prise du médicament et ils disparaissent généralement en cours de traitement.

- Effets indésirables observés moins fréquemment avec l'oseltamivir par voie orale

Adultes et adolescents (enfants âgés de 13 ans et plus)

Les autres effets indésirables moins fréquents, qui peuvent aussi être provoqués par la grippe, sont : lourdeur abdominale, saignement gastro-intestinal, bronchite, infections des voies respiratoires supérieures, vertiges, fatigue, difficultés d'endormissement, réactions cutanées, perturbations modérées à sévères de la fonction hépatique, troubles visuels et troubles du rythme cardiaque.

Enfants (âgés de 1 à 12 ans)

Les autres effets indésirables moins fréquents, qui peuvent aussi être provoqués par la grippe, sont : inflammation de l'oreille, inflammation du poumon, sinusite, bronchite, aggravation d'un asthme préexistant, saignements de nez, troubles auriculaires (oreille), inflammation cutanée, œdèmes des ganglions lymphatiques, conjonctivite, troubles visuels et troubles du rythme cardiaque.

Nourrissons (âgés de 0 à 12 mois)

Les effets indésirables rapportés lorsque l'oseltamivir est utilisé dans le traitement de la grippe chez les nourrissons âgés de 1 à 12 mois sont similaires aux effets indésirables rapportés chez les enfants plus âgés (un an et plus). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'administration de l'oseltamivir à des nourrissons âgés de moins d'un mois.

La grippe peut être associée à une variété de symptômes neurologiques et comportementaux qui peuvent inclure des événements tels que, des hallucinations, un délire, un comportement anormal, conduisant dans certains cas au décès. Ces événements peuvent survenir dans un contexte d'encéphalite ou d'encéphalopathie mais également en dehors de toute pathologie sévère.

Durant le traitement, des événements tels que des convulsions et un délire (incluant des symptômes tels qu'une altération de la conscience, une confusion, un comportement anormal, des visions, des hallucinations, une agitation, une anxiété, des cauchemars) ont été rapportés. Dans de très rares cas ils ont conduit à une blessure accidentelle et, dans quelques cas, au décès. Ces événements ont été principalement rapportés chez les enfants et les adolescents et sont souvent de survenue brutale et de résolution rapide. La contribution de l'oseltamivir à ces événements est inconnue. Ces événements neuropsychiatriques ont également été rapportés chez des patients grippés mais qui n'avaient pas été traités par l'oseltamivir.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin.

N'hésitez pas à interroger votre médecin pour toute question sur les effets indésirables.

5. COMMENT CONSERVER OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C .

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV ?


- La substance active est le phosphate d'oseltamivir.
- Les autres composants sont : Acide chlorhydrique.

Qu'est ce que OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV et contenu de l'emballage extérieur ?

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV se présente sous forme d'une poudre lyophilisée blanche à jaunâtre présentée dans un flacon de verre incolore de 3 ml muni d'un bouchon de caoutchouc et serti d'une capsule d'aluminium.

Annexe C : Formulaire de demande d'ATU nominative : Cerfa n°10058-01

Disponible sur le site internet de l'afssaps : www.afssaps.fr




afssaps
Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

REPUBLIQUE FRANÇAISE

DEMANDE D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE D'UN MÉDICAMENT

Cadre de la Santé publique Act. 1 - RP1-2 - A/R 21/2 73



cerfa
N° 10058-01

A remplir par le Pharmacien de l'établissement de santé

Date de la demande	Renouvellement d'ATU ? <input type="checkbox"/> Non
	<input type="checkbox"/> Oui ; N° ATU précédente : _____
<p>IMPRIMER & FAXER ou ENVOYER à :</p> <p>AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTÉ</p> <p>Unité ATU</p> <p>142-147 bd Armande France 93296 Saint-Denis Cedex FAX: 01 55 87 08 12 TEL: 01 55 87 06 11 / 0615</p>	Nom du Pharmacien
	TEL
	FAX
	Signature
	Coord. de la Pharmacie (Nom, Prénom)

A remplir par le Médecin prescripteur

Médicament concerné			Patient bénéficiaire	
Nom de la spécialité pharmaceutique	Forme	Posologie	Nom	Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M
Dosage	Durée du traitement		Âge	
			Poids	

Resumé du cas clinique motivant l'utilisation d'un médicament sans AMM (situation) : _____

Justification (raisons thérapeutiques, absence d'alternative, données d'efficacité et de sécurité d'emploi en cas de renouvellement...) précises : _____

(le cas échéant compléter le résumé par une feuille concernant le nom du médecin et les trois premières lettres du nom du patient)

<p>J'accepte de prendre sous ma responsabilité la prescription du médicament concerné par cette demande.</p> <p>Je m'engage à informer le patient désigné ci-dessus du statut sans AMM et de la nature du médicament qu'il va recevoir.</p>	Num du médecin prescripteur
	Service
	TÉL
	FAX
	Signature

Date : _____

Coord. du dossier

Les pièces jointes éventuelles doivent être identifiées conformément avec les trois premières lettres du nom du patient et les deux premières lettres de son prénom. Conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée, le droit d'accès et de rectification pour les données de ce formulaire s'exerce auprès de l'AFSSAPS, sous le patronyme par l'intermédiaire du médecin prescripteur ou de son médecin désigné par lui et directement pour le médecin prescripteur et le pharmacien de l'établissement de santé.

ANNEXES D : Fiches de suivi médical

Annexe D1 - Fiche de demande initiale de traitement

Annexe D2 - Fiche de demande de poursuite de traitement

Annexe D3 - Fiche de déclaration d'effet indésirable

Annexe D4 - Fiche de signalement de grossesse

Annexe D5 - Fiche de recueil des données en cas d'arrêt et/ou de fin de traitement

D1 - FICHE DE DEMANDE INITIALE DE TRAITEMENT

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
|_|_|_| - |_|_|
nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
|_|_|_|_|_|_|_|

Demande Initiale
Page 1/3

Date de la Demande Initiale : |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|

Nom du Médecin :

Nom du Pharmacien :

Adresse :

Adresse :

Signature :

Signature :

Tampon :

Tampon :

☎ :

☎ :

email :

email :

Fax :

Fax :

Renseignement patient :

Date de naissance : |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|

Sexe Féminin Masculin

Patient inclus dans l'essai clinique FLUCO : Oui Non

SITUATION CLINIQUE

Diagnostic de grippe :

Date de déclaration des premiers symptômes : |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|

Confirmation par un test : Oui Non

Test Utilisé :

Date : |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|

Résultat : H1N1 autre type de virus de grippe négatif

Fortement suspecté (à décrire) :
.....
.....

Forme grave de la grippe :

- Patient hospitalisé en réanimation : Oui Non
- Défaillance respiratoire : Oui Non
- Patient sous ventilation : Oui * Non
*Si oui préciser (invasive, non invasive, ECMO...):
- Défaillance multi viscérale : Oui Non
- Recours à la voie orale impossible : Oui Non
- Autres :

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
|_|_|_| - |_|_|
nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
|_|_|_|_|_|_|_|

Demande Initiale
Page 2/3

Patient présentant des facteurs de risque : Oui Non

- Femme enceinte : Oui Non

Terme : |J|J| |M|M| 20|A|A|

- Autres (compléter le tableau suivant en cochant les cases appropriées) : Oui Non

Respiratoire

- Tabagisme
- Asthme
- BPCO
- Pathologie pulmonaire
- Sarcoïdose
- Cancer du poumon
- Oxygénothérapie chronique

Maladies rhumatologiques et auto-immunes

- HIV
- Leucémie/Lymphome
- Polyarthrite rhumatoïde
- Transplantation d'organe ou moëlle osseuse
- Vascularite
- Lupus
- Immunodépression de toutes origines (y compris traitement immunosuppresseur)

Cardiovasculaire

- Coronaropathie
- Cardiomyopathie
- Insuffisance cardiaque
- Arythmie
- Pacemaker/défibrillateur

Neurologie

- Epilepsie
- Accès de démence
- Accident vasculaire cérébral/maladie vasculaire cérébrale
- Maladie de Parkinson
- Sclérose en plaques
- Personne en institution médicalisée

Maladie rénale

- Insuffisance rénale chronique
- Insuffisance rénale terminale : Hémodialyse
- Insuffisance rénale terminale : dialyse péritonéale

Oncologie

- Cancer actuel ou traitement du cancer au cours de l'année précédente

Maladie Endocrine

- Diabète
- Maladie surrénalienne

Maladie Gastro-intestinale

- Malnutrition
- Maladie de Crohn, maladie inflammatoire chronique intestinale
- Cirrhose/hépatopathie chronique
- Obésité morbide (IMC>40)

Prématurité

- Entérocolite nécrosante
- Cardiopathie congénitale
- Maladie pulmonaire
- Maladie neurologique
- Petit poids à la naissance

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
|_|_|_|_| - |_|_|_|_|
nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
|_|_|_|_|_|_|_|

Demande Initiale
Page 3/3

Traitements antérieurs de la grippe :

- Oseltamivir oral : Oui Non
Si oui par sonde nasogastrique ? Oui Non
Dose : |_|_|_|_| mg Durée de traitement : |_|_|_| jours
- Relenza® 5 mg/dose, poudre pour inhalation : Oui Non
Dose : |_|_|_|_| mg Durée de traitement : |_|_|_| jours
- Zanamivir 10 mg/ml, solution à diluer pour perfusion IV : Oui Non
Dose : |_|_|_|_| mg Durée de traitement : |_|_|_| jours
- Autres : Oui Non
Précisez :
Dose : Durée de traitement : |_|_|_| jours

Examens virologiques (si vous êtes en mesure de réaliser ces examens) :

- Charge virale alvéolaire (avec mesure du virus grippal)
- Date : |_|_|_|_| |_|_|_|_| 20|_|_|_|
- Résultat (si disponible) :
- LBA : Oui Non
- mini lavage : Oui Non
- aspiration endotrachéale : Oui Non
- Autres (à décrire)
.....
.....

Examens nécessaires à la détermination de la dose

Créatininémie : Clairance de la créatinine Clcr : |_|_|_|_| ml/min
Poids : |_|_|_|_| kg

TRAITEMENT PAR OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

- Adaptation en fonction de la Cl Creat : Oui Non
- Adaptation en fonction de l'âge et du poids : Oui Non
- Dose : |_|_|_|_| mg
- Durée de traitement : |_|_|_|_| jours

TRAITEMENT ASSOCIE Oui Non

Préciser :

Je soussigné Dr _____ m'engage à fournir à l'Afssaps et au laboratoire Roche à l'issue du traitement la fiche de fin et/ou d'arrêt de traitement et TOUTE INFORMATION disponible sur :

- L'efficacité clinique du traitement
- L'évolution de la charge virale alvéolaire
- La sécurité d'emploi du traitement instauré

Date Signature

Merci de bien vouloir adresser cette fiche avec le formulaire
Cerfa de demande d'ATU nominative au pharmacien de
l'établissement qui se chargera de l'envoyer de préférence par
fax à :

Afssaps
Demeb
Département Espec
Unité ATU
143-147 boulevard Anatole France
93285 Saint Denis Cedex
Fax : 01.55.87.36.12 Tél. : 01.55.87.36.11

Pour la commande initiale de produit, une copie de cette fiche devra être adressée à Roche (Tel : 0800 23 08 50 ; Fax : 01 49 35 81 00) avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS.

D2- FICHE DE DEMANDE DE POURSUITE DE TRAITEMENT

OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
 |_|_|_| - |_|_|
nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
 |_|_|_|_|_|

Demande de poursuite de traitement
 Page 1/1

Date de la Demande : |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|

N° et date de la 1^{ère} ATU attribué par l'Afssaps : |_|_|_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|

Nom du Médecin :

Adresse :

Signature :

Tampon :

☎ :

Email :

Fax :

RENSEIGNEMENT SUR LE TRAITEMENT

- Date de début de traitement par Oseltamivir IV: |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|
- Bilan rénal (*nécessaire pour déterminer la posologie donc le nombre de flacons*) :

Créatininémie :

Clairance de la créatinine Clcr : |_|_|_| ml/min

Poids : |_|_|_| kg

Posologie d'OSELTAMIVIR 100 mg, poudre pour solution pour perfusion IV

Jour	Date	Dose	Unités	Fréquence
J1				
J2				
J3				
J4				
J5				

- Le patient a-t-il présenté un effet indésirable pendant le traitement par Oseltamivir IV? Oui Non
Si oui, merci de compléter la fiche D3 de déclaration d'effet indésirable
- L'état du patient s'est-il stabilisé ou amélioré lors du traitement par Oseltamivir ? Oui Non
 - Evolution de la pathologie justifiant la demande de renouvellement :

 - Evolution de la charge virale alvéolaire (si disponible) :
 - Date : |_|_|_| |_|_|_| 20|_|_|
 - Résultat:
- Excrétion du virus ? Oui Non Inconnu

Merci de bien vouloir adresser cette fiche par fax à :

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
 Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques
 Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier
 Unité ATU
 143-147 boulevard Anatole France
 93285 Saint Denis Cedex
 Fax : 01 55 87 36 12 ; Tel : 01 55 87 36 11

Pour la commande de produit dans le cas d'un réapprovisionnement, une copie de cette fiche devra être adressée à Roche avec la copie de l'autorisation nominative de l'AFSSAPS

D3 - FICHE DE DECLARATION D'EFFET INDESIRABLE

DECLARATION EFFET INDESIRABLE

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer par télécopie au 01.46.40.42.50.

IMMEDIATEMENT POUR TOUT EFFET INDESIRABLE

**Suivi de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominative Oseltamivir IV
Laboratoire Roche**

MEDECIN / PHARMACIEN					
- Nom : - Signature : - Service : - Hôpital / Adresse : - Téléphone : - Fax : - E-mail:					
PATIENT					
Date de naissance : âge : Sexe : <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Masculin Taille (m) : poids (kg) :					
ANTECEDENTS / FACTEURS DE RISQUE					
MEDICAMENT					
Nom	Voie d'administrati	Posologie (mg/jour)	Date début	Date fin	Indication
1 oseltamivir	IV				
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
EFFET(S) INDESIRABLE(S)					
	Effet indésirable	Effet indésirable	Effet indésirable		
Diagnostic					
Date de survenue du 1^{er} signe/symptôme (jour / mois / année)	/ /	/ /	/ /		
Gravité :	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <u>Si oui, préciser</u> <input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> hospitalisation / prolongation d'hospitalis <input type="checkbox"/> invalidité / incapacité importante ou durable <input type="checkbox"/> anomalie / malformatio congénitale	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <u>Si oui, préciser</u> <input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> hospitalisation / prolongation d'hospitalis <input type="checkbox"/> invalidité / incapacité importante ou durable <input type="checkbox"/> anomalie / malformatio congénitale	<input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> oui <u>Si oui, préciser</u> <input type="checkbox"/> décès <input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> hospitalisation / prolongation d'hospitalis <input type="checkbox"/> invalidité / incapacité importante ou durable <input type="checkbox"/> anomalie / malformatio congénitale		

OSELTAMIVIR IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient _ _ _ - _ _ <i>nom - prénom</i>	N° ATU attribué par l'Afssaps _ _ _ _ _	Effet indésirable Page 2/2
---	---	--------------------------------------

Evolution	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle Précisez : <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> patient non rétabli <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> décès dû à l'effet ou auquel l'effet a pu contri	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle Précisez : <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> patient non rétabli <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> décès dû à l'effet ou auquel l'effet a pu contri	<input type="checkbox"/> guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> guérison avec séquelle Précisez : <input type="checkbox"/> amélioration <input type="checkbox"/> patient non rétabli <input type="checkbox"/> aggravation <input type="checkbox"/> décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> décès dû à l'effet ou auquel l'effet a pu contri
	Date du décès : .../.../..	Date du décès : .../.../..	Date du décès : .../.../..
	Cause du décès :	Cause du décès :	Cause du décès :
Relation avec Oseltamivir IV	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
Autres causes possibles			
- pathologie sous jacente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- médicaments associés	<input type="checkbox"/> préciser	<input type="checkbox"/> préciser.....	<input type="checkbox"/> préciser
- autres	<input type="checkbox"/> préciser	<input type="checkbox"/> préciser.....	<input type="checkbox"/> préciser

Description de l'évènement indésirable et de sa prise en charge
 (préciser les examens complémentaires effectués et leurs résultats, fournir le compte-rendu)

D4 - FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

OSELTAMIVIR IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
 |_|_|_| - |_|_|_|
nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
 |_|_|_|_|_|

Signalement de grossesse
 Page 1/1

FICHE DE SIGNALEMENT DE GROSSESSE

A compléter par un professionnel de santé et à envoyer par télécopie au 01.46.40.42.50.

Suivi de l'ATU (Autorisation temporaire d'utilisation) nominative Oseltamivir IV
Laboratoire Roche

MEDECIN / PHARMACIEN NOTIFICATEUR

- **Nom** : - **Signature** :
- **Service** :
- **Hôpital / Adresse** :
- **Téléphone** : - **Fax** :

PATIENTE

- Taille (m) : poids (kg) :
- Date de naissance :/...../..... ou âge :
- Date de début de traitement :/...../..... date de fin :/...../.....
- Posologie : mg/j
- Date des dernières règles :/...../..... ou date de début de grossesse :/...../.....
- Date présumée de l'accouchement :/...../.....

COORDONNEES DU MEDECIN pour le suivi de la grossesse

- **Nom** : - **Signature** :
- **Adresse** :
- **Téléphone** : - **Fax** :

**D5 - FICHE DE RECUEIL DES DONNEES EN CAS D'ARRET ET/OU
EN FIN DE TRAITEMENT**

OSELTAMIVIR IV
Autorisation Temporaire d'Utilisation Nominative

Initiales patient
 □□□□ - □□□□
nom - prénom

N° ATU attribué par l'Afssaps
 □□□□□□□□

Arrêt et/ou fin de traitement
 Page 2/2

HISTORIQUE DU TRAITEMENT PAR OSELTAMIVIR IV :

Jour	Date <i>jj mmm aa</i>	Dose	Unités	Fréquence
<i>Ex :</i>	<i>10 dec 09</i>	<i>100</i>	<i>mg</i>	<i>2 fois par jour</i>
J1				
J2				
J3				
J4				
J5				
J6				
J7				
J8				
J9				
J10				

EFFETS INDESIRABLES

Le patient a-t-il présenté des effets indésirables pendant le traitement ? Oui Non

Si oui, compléter la fiche D3 de déclaration d'effets indésirables et envoyez-la au laboratoire Roche tel que précisé dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique

EVOLUTION DE L'ETAT CLINIQUE ET DE LA CHARGE VIRALE

- Guérison (sortie de l'hôpital)
- Absence de guérison :
 - Séjour prolongé en réanimation
 - séjour prolongé à l'hôpital
- Décès - compléter la fiche de recueil d'effets indésirables
- Evolution de la charge virale alvéolaire à l'issue du traitement :

Détails relatifs à l'évolution de l'état clinique et de l'évolution virologique :

.....

A compléter et à envoyer par télécopie :
au laboratoire Roche : Fax : 01.49.35.81.00; Tel : 0800 23 08 50
à l'Afssaps unité ATU : Fax : 01 55 87 36 12

Annexe E : RCP TAMIFLU 75 mg gélules